

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 19 avril 2019

AVIS

de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relatif au caractère perturbateur endocrinien de l'époxiconazole

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

La direction de l'évaluation des produits réglementés (DEPR) de l'Anses a été saisie le 08/03/2018 par la directrice générale déléguée en charge du pôle des produits réglementés pour la réalisation de l'expertise suivante : Avis sur le caractère perturbateur endocrinien de l'époxiconazole.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'époxiconazole est une substance active antifongique qui fait l'objet de nombreux usages phytopharmaceutiques sur le territoire national.

L'évaluation des risques liés à l'usage des préparations à base d'époxiconazole actuellement le marché a conclu à l'absence d'effet nocif dans les conditions d'emploi prévues par les autorisations de mise sur le marché.

Néanmoins, dans son avis du 7 août 2014 relatif à une demande d'autorisation d'extension majeure du produit OPERA, et après consultation du comité d'experts spécialisé (CES) « Produits phytopharmaceutiques : substances et préparations chimiques », l'Anses notait que « *compte tenu des propriétés de l'époxiconazole, qui présente une activité endocrinienne, l'avis devra être revu après adoption de la réglementation européenne sur les perturbateurs endocriniens* ».

Or, la réglementation européenne sur les perturbateurs endocriniens¹ a été adoptée le 13 décembre 2017 et le document guide² permettant son application a été publié le 5 juin 2018.

¹ RÈGLEMENT (UE) 2018/605 DE LA COMMISSION du 19 avril 2018 modifiant l'annexe II du règlement (CE) no 1107/2009 en établissant des critères scientifiques pour la détermination des propriétés perturbant le système endocrinien et RÈGLEMENT DÉLÉGUÉ (UE) 2017/2100 DE LA COMMISSION du 4 septembre 2017 définissant des critères scientifiques pour la détermination des propriétés perturbant le système endocrinien, conformément au règlement (UE) no 528/2012 du Parlement européen et du Conseil

² Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009, 5 June 2018

De plus, l'étendue de l'usage de l'époxiconazole entraîne une incertitude sur la réalité du caractère négligeable de l'exposition qui est exigible pour une substance classée R1B approuvée dans le cadre du règlement (CE) N°1107/2009.

Prenant en considération le classement de la substance comme reprotoxique de catégorie 1B et cancérigène de catégorie 2, l'étendue de son usage ainsi que l'adoption du règlement européen sur les perturbateurs endocriniens, il est demandé à la DEPR d'indiquer si l'époxiconazole répond à la définition d'un perturbateur endocrinien (PE) au sens de l'amendement du règlement européen (CE) N°1107/2009 introduisant les critères d'identification pour les perturbateurs endocriniens, adopté par les représentants des Etats Membres. Cette analyse s'appuiera sur le document guide.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'analyse a été conduite par la Direction de l'Evaluation des Produits Réglementés selon le document guide pour l'identification des perturbateurs endocriniens dans le contexte des règlements (UE) N°528/2012 et (CE) N°1107/2009 et a été validée par le CES « Produits phytopharmaceutiques : substances et préparations chimiques » lors de sa séance du 23 octobre 2018.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

Les détails de l'évaluation figurent en annexe 2.

L'époxiconazole est classé reprotoxique de catégorie 1B H360Df (Peut nuire au fœtus. Susceptible de nuire à la fertilité) et cancérigène de catégorie 2 H351 (Susceptible de provoquer le cancer) selon le Règlement (UE) N° 944/2013 amendant le Règlement (CE) N°1272/2008. Cette classification est basée notamment sur des effets adverses qui pourraient être liés à une activité endocrinienne. Le document guide EFSA/ECHA pour l'identification des perturbateurs endocriniens dans le contexte des règlements (UE) N°528/2012 et (CE) N°1107/2009, publié en Juin 2018, a été utilisé pour évaluer le potentiel perturbateur endocrinien de l'époxiconazole.

La majorité des données scientifiques utilisées dans cette évaluation ont fait l'objet d'une revue par les pairs au niveau européen (EFSA et/ou RAC³ de l'ECHA). De plus, de nouvelles données de la littérature ont été incluses dans l'évaluation générale du poids des preuves. Il est à noter que ces nouvelles données n'ont pas mis en évidence de nouveaux effets adverses ou activité endocrinienne en comparaison des effets/activité déjà discutés au niveau européen mais en ont confirmé certains. En outre, il est important de souligner que ces nouvelles données ne sont pas de nature à remettre en cause les valeurs toxicologiques de référence adoptées au niveau européen.

Dans le cadre de l'application du document guide sur les perturbateurs endocriniens et en considérant les effets adverses et l'activité endocrinienne identifiés, plusieurs modes d'action ont pu être suspectés pour les mammifères, les vertébrés autres que les mammifères ainsi que pour les invertébrés. Il est considéré que, pour ces modes d'action, des données suffisantes sont disponibles et que, selon l'analyse du poids des preuves, il existe suffisamment d'éléments pour établir la plausibilité biologique du lien entre l'activité endocrinienne et les effets adverses observés.

³ RAC : Risk Assessment Committee

Ainsi, sur la base du document guide, l'époxiconazole remplit les critères de perturbateur endocrinien pour l'Homme et les organismes non-cibles.

En raison de contraintes de temps, l'application du document a été quelque peu simplifiée en comparaison de ce qui est requis dans ce document et quelques limites peuvent être soulignées :

- La recherche de la littérature ayant permis d'ajouter des publications récentes n'a pas été conduite selon le document guide de l'EFSA sur la revue systématique⁴ ;
- Le tableau Excel ayant pour objet de rapporter l'ensemble des paramètres utiles à l'évaluation du caractère perturbateur endocrinien n'a pas été produit ;
- Seuls les résultats positifs (et non les résultats négatifs) ont été généralement rapportés dans les tableaux intégrant les lignes de preuves ;
- L'analyse de la plausibilité biologique a été réalisée uniquement pour certains des modes d'action suspectés.

Ainsi, l'analyse s'est focalisée sur les effets pertinents et les modes d'action pour lesquels les preuves les plus convaincantes étaient disponibles. Néanmoins, l'époxiconazole remplissant les critères de perturbateur endocrinien sur la base de cette analyse, une évaluation supplémentaire n'est pas considérée nécessaire.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

En vertu de la réglementation européenne sur les perturbateurs endocriniens et selon le document guide pour l'identification des perturbateurs endocriniens dans le contexte des règlements (UE) N°528/2012 et (CE) N°1107/2009, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail estime que l'époxiconazole remplit les critères de perturbateur endocrinien.

Cette analyse de l'Anses a été transmise à la Commission Européenne dans le cadre de l'article 21 du règlement (CE) N°1107/2009 qui peut permettre de réexaminer, à la lumière des nouvelles connaissances scientifiques et techniques, l'approbation d'une substance active.

Dr Roger GENET

⁴ Application of systematic review methodology to food and feed safety assessments to support decision making. EFSA Journal 2010; 8(6):1637

MOTS-CLES

Epoxiconazole, Perturbateur endocrinien, Règlementation européenne, Document guide

Epoxiconazole, Endocrine disruptor, European regulation, Guidance

ANNEXE 1

Saisine de la DEPR par la Directrice Générale en charge du pôle des produits réglementés



Maisons-Alfort, le 08/03/2018

Note pour Agnès LEFRANC
Directrice de l'évaluation des produits réglementés

Annule et remplace la note du 26/02/2018

Objet : Avis sur le caractère perturbateur endocrinien de l'époxiconazole.

L'époxiconazole est une substance active antifongique qui fait l'objet de nombreux usages phytopharmaceutiques sur le territoire national.

L'évaluation des risques liés à l'usage des préparations à base d'époxiconazole actuellement sur le marché a conclu à l'absence d'effet nocif dans les conditions d'emploi prévues par les autorisations de mise sur le marché.

Néanmoins, dans son avis du 7 août 2014 relatif à une demande d'autorisation d'extension d'usage majeur du produit OPERA, et après consultation du comité d'experts spécialisé « produits phytopharmaceutiques, substances et préparations chimiques », l'ANSES notait que « *compte tenu des propriétés de l'époxiconazole, qui présente une activité endocrinienne, l'avis devra être revu après adoption de la réglementation européenne sur les perturbateurs endocriniens* ».

Or, la réglementation européenne sur les perturbateurs endocriniens a été adoptée le 13 décembre 2017 et le document guide permettant son application est en cours de validation par la commission européenne.


De plus, l'étendue de l'usage de l'époxiconazole entraîne une incertitude sur la réalité de l'exposition négligeable des personnes et de l'environnement à ses dangers, exposition négligeable qui est exigible pour une substance classée R1B approuvée dans le cadre du règlement EU 1107/2009

Prenant en considération le classement de la substance comme reprotoxique de catégorie 1b et cancérigène de catégorie 2, l'étendue de son usage, ainsi que l'adoption du règlement européen sur les perturbateurs endocriniens, je vous remercie de bien vouloir indiquer si l'époxiconazole répond à la définition d'un perturbateur endocrinien au sens du projet d'amendement du règlement européen (CE) N°1107/2009¹ introduisant les critères

¹ COMMISSION REGULATION (EU) ...of XXX amending Annex II to Regulation (EC) No 1107/2009 by setting out scientific criteria for the determination of endocrine disrupting properties

d'identification pour les perturbateurs endocriniens, adopté le 13 décembre dernier par les représentants des Etats-membres. Votre analyse s'appuiera sur le projet de document guide².

Je vous remercie de me faire part de vos conclusions au plus tard le 30 avril prochain.



Françoise WEBER

Copie : Roger GENET

² Guidance for the identification 14 of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No528/2012 and (EC) No 1107/2009. Draft for public consultation. Drafted by EFSA and ECHA staff, with support from JRC. 7 December 2017.

ANNEXE 2

Epoxiconazole - Assessment of ED properties using the EFSA/ECHA guidance for the identification of endocrine disruptors, October 2018